KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SELINCRO 18 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her film tablet 18,06 mg nalmefene eşdeğer 21,9 mg nalmefen hidroklorür dihidrat içerir.

Yardımcı maddeler: Her film tablet 60,68 mg laktoz anhidr (inek sütü şekeri) içerir.
Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Beyaz, oval bikonveks, 6,0 x 8,75 mm boyutunda, bir yüzü 'S' baskılı film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SELINCRO, "içme risk düzeyi" (İRD) (Bakınız: Bölüm 5.1) yüksek olan ancak fiziksel yoksunluk semptomları bulunmayan ve acil detoksifikasyon gerektirmeyen alkol bağımlısı yetişkin hastalarda alkol tüketimini azaltmak için endikedir.

SELINCRO, sadece tedaviye uyum sağlamaya ve alkol tüketimini azaltmaya odaklı devamlı bir psikososyal destekle birlikte uygulanmak üzere reçete edilmelidir.

SELINCRO, sadece başlangıç değerlendirmesinden iki hafta sonra yüksek içme risk düzeyini koruyan hastalarda başlanmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:
İlk muayenede, hastanın klinik durumu, alkol bağımlılığı ve alkol tüketim miktarı, hasta bildirimine dayanarak, değerlendirilmelidir. Bundan sonra hastadan, yaklaşık iki hafta boyunca alkol tüketimini kaydetmesi istenmelidir.

Sonraki muayenede, bu iki haftalık süre boyunca yüksek İRD değerleri (bakınız bölüm 5.1) devam eden hastalarda, tedaviye uyum ve alkol tüketimini azaltma odaklı psikososyal destek eşliğinde SELINCRO tedavisine başlanabilir.

SELINCRO ihtiyaç duyulduğu şekilde alınır: Hastanın alkol alma riski hissettiği her gün, tercihen beklenen içme zamanından 1-2 saat önce, bir tablet alınmalıdır. Eğer hasta SELINCRO almadan içmeye başladıysa, hasta, mümkün olan en kısa sürede SELINCRO almalıdır.

Maksimum SELINCRO dozu, günde bir tablettir. SELINCRO besinlerle veya besinlerden bağımsız olarak alınabilir (Bakınız: Bölüm 5.2).

Temel çalışmalar sırasında en fazla iyileşme ilk 4 hafta içinde gözlenmiştir. Hastanın tedaviye cevabı ve farmakoterapinin devamına olan ihtiyaç, periyodik olarak (örneğin: ayda bir) değerlendirilmelidir (Bakınız: Bölüm 5.1). Doktor, alkol tüketiminin azalması, genel işlevsellik, tedaviye uyum açılarından hastanın gösterdiği gelişmeleri ve potansiyel yan etkileri değerlendirmeye devam etmelidir. SELINCRO kullanımına ait klinik veriler, randomize kontrollü çalışmalarda 6-12 aylık bir süre için mevcuttur. SELINCRO tedavisi 1 yıldan daha uzun bir süre ile planlanıyorsa, dikkatli olunmalıdır.

Uygulama şekli:
SELINCRO oral kullanım içindir.
Film kaplı tablet bütün halinde yutulmalıdır.
Film kaplı tabletler bölünmemeli veya kırılmamalıdır. Çünkü nalmefen, cilt ile doğrudan temas ettiğinde, ciltte hassasiyete neden olabilir (Bakınız: Bölüm 5.3).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (Bakınız: Bölüm 4.4 ve 5.2)

Karaciğer yetmezliği:
Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (Bakınız: Bölüm 4.4 ve 5.2)

Pediyatrik popülasyon:
SELINCRO'nun 18 yaşından küçük adolesanlarda ve çocuklarda etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Bununla ilgili veri mevcut değildir (Bakınız: Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon
65 yaşında ve daha yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekmez (Bakınız: Bölüm 4.4 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite durumunda
- Opioid agonist kullanan hastalarda (opioid analjezikler, opioid agonistlerle (örn: metadon) veya kısmi agonistlerle (örn: buprenorfin) ikame terapi (yerine koyma) için opioidler) (Bakınız: Bölüm 4.4)
- Opioidlere bağımlı veya yakın zamanda opioid bağımlısı olmuş hastalarda
- Opioid yoksunluğunun akut semptomlarını gösteren hastalarda
- Opioid kullanmaya başladığından şüphelenilen hastalarda

- Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh sınıflaması)
- Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR< 30 ml/dk/1,73 m^2)
- Yakın zamanda akut alkol yoksunluk sendromu (halüsinasyonlar, nöbetler ve deliryum tremens dahil) öyküsü bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

SELINCRO, tedavi amacı hemen alkolü bırakma (abstinans) olan hastalar için değildir. Alkol tüketiminin azaltılması alkolü bırakma (abstinans) yolunda ara bir hedeftir.

Opioid uygulaması
SELINCRO alan hastaya opioid uygulanması gereken acil bir durumda, istenen etkiyi sağlamak için gerekli opioid miktarı olağan miktardan daha fazla olabilir. Hasta, opioid uygulaması nedeniyle ortaya çıkabilecek solunum depresyonu semptomları ve diğer advers etkiler açısından yakından izlenmelidir.

Eğer acil bir durumda opioidlerin kullanılması gerekiyorsa, doz her zaman mutlaka bireysel olarak titre edilmelidir. Olağandışı büyük dozlar gerekliyse, hasta yakından izlenmelidir.

Opioid kullanılmasının beklendiği durumlardan 1 hafta önce SELINCRO kullanımı geçici olarak kesilmelidir (Elektif cerrahi sırasında opioid analjeziklerin kullanılması gibi). SELINCRO reçete eden doktor, hastasını, opioid kullanımının gerektiği bir durum olursa, en son ne zaman SELINCRO kullandığını doktoruna bildirmesi ve bunun çok önemli olduğu konusunda uyarmalıdır.

Opioid içeren (örneğin: öksürük ilaçları, opioid analjezikler (Bakınız: Bölüm 4.5)). İlaçlar kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Komorbidite
Psikiyatrik hastalıklar
Klinik çalışmalarda psikiyatrik etkiler bildirilmiştir (Bakınız: Bölüm 4.8). Eğer hastada SELINCRO tedavisine başlanması ile ilişkili olmayan ve/veya geçici olmayan psikiyatrik semptomlar gelişirse, doktor, semptomların alternatif nedenlerini düşünmeli ve SELINCRO tedavisinin devamının gerekliliğini değerlendirmelidir.
SELINCRO, stabil olmayan psikiyatrik hastalığı olan hastalarda araştırılmamıştır. SELINCRO, major depresif bozukluk gibi mevcut psikiyatrik komorbiditesi olan hastalara veriliyorsa, dikkatli olunmalıdır.

Depresyon eşlik etsin veya etmesin, alkol ve madde kötüye kullananlarda artmış olan intihar riski, nalmefen kullanımıyla azalmaz.

Nöbetler
Alkol yoksunluk nöbetleri de dahil olmak üzere nöbet öyküsü olan hastalarda deneyim sınırlıdır.
Böyle hastalarda alkol tüketimini azaltmaya yönelik tedaviye başlandığında dikkatli olunmalıdır.

Böbrek veya karaciğer yetmezliği
SELINCRO yüksek bir oranda karaciğerde metabolize edilir ve büyük bir kısmı idrarla atılır. Bu nedenle SELINCRO, hafif ya da orta derecede karaciğer veya hafif ya da orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalara reçete edildiğinde dikkatli olunmalıdır (daha sık izleme gibi).

ALT veya AST düzeyleri normal üst limitin 3 katından daha fazla yükselmiş hastalar klinik geliştirme programına dahil edilmediğinden, bu grup hastalara SELINCRO önerilirken dikkatli olunmalıdır.

Geriyatrik hastalar (≥ 65 yaş)
65 yaşında veya daha yaşlı alkol bağımlısı hastalarda SELINCRO kullanımı ile ilgili sınırlı klinik veri bulunmaktadır.

65 yaşında veya daha yaşlı hastalara SELINCRO önerileceği zaman dikkatli olunmalıdır. (Bakınız: Bölüm 4.2 ve 5.2).

Diğer durumlar
SELINCRO, potent bir UGT2B7 inhibitörü ile birlikte kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır (Bakınız: Bölüm 4.5).

Laktoz
Her bir film tablet 60,68 mg laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İn vivo ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

İn vitro çalışmalara dayanarak, nalmefen veya metabolitleriyle en yaygın CYPP450 ve UGT enzimleri veya membran taşıyıcıları ile metabolize edilen ilaçlar birlikte uygulandığında, klinik olarak anlamlı bir etkileşim beklenmez. UGT2B7 enziminin güçlü inhibitörleri olan ilaçlar (Örneğin: diklofenak, flukonazol, medroksiprogesteron asetat, meklofenamik asit) birlikte uygulandığında, nalmefen maruziyeti önemli ölçüde artabilir. Zaman zaman kullanımda bunun bir sorun yaratması beklenmez. Ancak, güçlü bir UGT2B7 inhibitörü ile uzun süre birlikte kullanılmaya başlandığında, nalmefene maruziyette olası bir artış göz ardı edilemez (Bakınız: Bölüm 4.4). Bunun aksine, bir UGT indükleyicisi (Örneğin, deksametazon, fenobarbital, rifamisin, omeprazol) ile birlikte uygulama, nalmefenin plazma konsantrasyonlarının subterapötik düzeylerde kalmasına neden olabilir.

SELINCRO, opioid agonistleri (Örneğin, öksürük ve soğuk algınlığı için kullanılan ilaçların belirli tipleri, bazı antidiyareik ilaçlar ve opioid analjezikler) ile birlikte alındığında, hasta opioid agonistten yarar sağlamayabilir.

Nalmefen ve alkol arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşmesi yoktur. Nalmefen uygulamasından sonra kognitif ve psikomotor performansta hafif bir bozulma görülür. Ancak, nalmefen ve alkol kombinasyonunun etkisi, bu maddelerin ayrı ayrı alınmasıyla ortaya çıkan etkilerin toplamından daha fazla olmamıştır.

SELINCRO ve alkolün eşzamanlı alınması, alkolün entoksike edici etkilerini önlemez.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığında doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi
SELINCRO için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir veya veriler sınırlıdır (300'den daha az gebeliğe ait veri vardır).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz: kısım 5.3). Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bkz: kısım 5.3).

SELINCRO çok gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler, nalmefen ve metabolitlerinin sütle atıldığını göstermektedir. (Bakınız: Bölüm 5.3). Nalmefenin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Yeni doğanlarda ve infantlarda risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya SELINCRO tedavisinin kesilip kesilmeyeceğine/tedaviden vazgeçilip vazgeçilmeyeceğine karar verilirken, emzirmenin çocuk acısından yararları ve tedavinin kadın açısından yararları dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)
Sıçanlardaki fertilite çalışmalarında, nalmefenin fertilite, çiftleşme, gebelik veya sperm parametreleri üzerinde hiçbir etkisi gözlenmemiştir. İnsanlara ait veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nalmefen uygulamasının ardından dikkat bozukluğu, anormal hissetme, mide bulantısı, baş dönmesi, somnolans, uykusuzluk ve baş ağrısı gibi advers etkiler görülebilir. Bu advers etkilerin büyük çoğunluğu, tedaviye başlama ile ilişkilidir ve hafif veya orta şiddette ve kısa sürelidir.
Dolayısıyla, SELINCRO'nun araç ve makine kullanımı üzerine minör ila orta düzeyde etkisi olabilir ve SELINCRO tedavisine başlayacak hastaların özellikle dikkatli olması gereklidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Tablo 1’de yer alan advers etkilerin sıklıkları, alkol bağımlısı hastalarda yürütülen üç randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya dayanılarak hesaplanmıştır.

En yaygın advers etkiler, mide bulantısı, baş dönmesi, uykusuzluk ve baş ağrısıdır. Bu advers etkilerin çoğunluğu tedaviye başlama ile ilişkilidir ve hafif veya orta şiddette ve kısa sürelidir.

Klinik çalışmalarda konfüzyon durumu ve seyrek olarak halüsinasyonlar ve disosiyasyon bildirilmiştir. Bu etkilerin çoğunluğu, tedaviye başlanması ile ilişkilidir ve hafif veya orta şiddette ve kısa süreli olmuştur (birkaç saatten birkaç güne kadar). Bu advers etkilerin büyük kısmı, tedavinin devamında ortadan kalkmış ve tekrarlı uygulama ile nüksetmemiştir. Bu olaylar genel olarak kısa süreli olmakla birlikte, alkolik psikoz, alkol yoksunluk sendromu veya eşlik eden psikiyatrik hastalığın sonucu olarak ortaya çıkmış olabilir.

Advers etkilerin tablolaştırılmış listesi
Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1. Advers etkilerin sıklığı

Sistem Organ Sınıfı	***Sıklık***	***Advers etki***
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	İştah azalması
Psikiyatrik hastalıklar	Çok yaygın	Uykusuzluk
	Yaygın	Uyku bozukluğu
		Konfüzyon durumu
		Huzursuzluk
		Libido azalması (libido kaybı dahil)
	Bilinmiyor	Halusinasyon (işitme ile ilgili halusinasyon, dokunma ile ilgili halusinasyon, görsel halusinasyon ve somatik halusinasyon dahil)
		Disosiyasyon
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş dönmesi
		Baş ağrısı
	Yaygın	Somnolans

		Titreme
		Dikkat bozukluğu
		Parestezi
		Hipoestezi
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Taşikardi
		Çarpıntı
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Mide bulantısı
	Yaygın	Kusma
		Ağız kuruluğu
		Diyare
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Yaygın	Hiperhidroz
	Bilinmiyor	Anjioödem
		Ürtiker
		Kaşıntı
		İsilik
		Eritem
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Kas spazmları
	Bilinmiyor	Miyalji
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Bilinmiyor	Priapizm
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk
		Asteni
		Kırgınlık, halsizlik
		Anormal hissetme
Araştırmalar	Yaygın	Kilo kaybı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Patolojik kumar teşhisi konulmuş hastalarla yapılan bir çalışmada, 16 hafta boyunca 90 mg/gün doza kadar nalmefen uygulamaları incelenmiştir. İnterstisyel sistiti olan hastalarda yapılan bir çalışmada, 20 hasta 2 yıldan daha uzun süre ile 108 mg/gün nalmefen almıştır. 450

mg tek doz nalmefen alınması ile kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı veya vücut sıcaklığında değişiklik olmadığı bildirilmiştir.

Bu çalışmalarda, olağan dışı hiçbir advers etki gözlenmemiştir, ancak deneyim sınırlıdır.

Doz aşımının tedavisi, gözlemsel ve semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sinir sistem ilaçları, alkol bağımlılığında kullanılan ilaçlar
ATC kodu: N07BB05

Etki mekanizması
Nalmefen belirgin μ, δ, ve κ reseptör profiline sahip bir opioid sistem modülatörüdür.
- *In vitro* çalışmalar, nalmefenin μ ve δ reseptörlerine antagonist ve κ reseptörüne parsiyel agonist etkisi olan selektif bir opioid reseptör ligandı olduğunu göstermiştir.
- *In vivo* çalışmalar, nalmefenin, muhtemelen kortiko-mezolimbik fonksiyonları modüle ederek, alkol tüketimini azalttığını göstermiştir.

Klinik dışı çalışmalar, klinik çalışmalar ve literatürden elde edilen veriler, SELINCRO ile herhangi bir şekildeki bağımlılık veya suistimal potansiyeline işaret etmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
SELINCRO'nun alkol bağımlılığı (DSM-IV) olan hastalarda alkol tüketimini azaltılması yönünden etkililiği, iki etkililik çalışmasında değerlendirilmiştir. *Delirium tremens* durumu, halüsinasyon, nöbet, önemli psikiyatrik komorbidite veya karaciğer fonksiyonlarında önemli anormallik öyküsü olan hastaların yanı sıra, tarama veya randomizasyon sırasında belirgin şekilde fiziksel yoksunluk semptomları gösteren hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğu (%80), taramada yüksek veya çok yüksek (İçme risk düzeyi (İRD)) değerine (alkol tüketimi için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün İRD değerlerine göre, alkol tüketimi erkekler için >60 g/gün ve kadınlar için >40 g/gün) sahipti. Bunların %65'i, tarama ve randomizasyon arasında geçen sürede, yüksek veya çok yüksek İRD değerlerini korumuştur.

Her iki çalışma da; randomize, çift kör, paralel gruplu ve plasebo kontrollüdür. 6 aylık tedaviden sonra, SELINCRO alan hastalar, 1 aylık bir sonlanma dönemi için ya plasebo ya da SELINCRO için tekrar randomize edilmiştir. SELINCRO'nun etkililiği ayrıca, randomize, çift kör, paralel gruplu, plasebo kontrollü 1 yıllık bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Tümüyle, çalışmalara 1941 hasta dahil edilmiş, bunlardan 1144 tanesi SELINCRO 18 mg PRN (Pro re nata) ile tedavi edilmiştir.

İlk muayenede, hastanın klinik durumu, sosyal durumu ve alkol tüketim paterni hasta bildirimine dayanarak değerlendirilmiştir. 1-2 hafta sonra yapılan randomizasyon muayenesinde, İRD değeri yeniden değerlendirilmiş ve SELINCRO, tedaviye uyum ve alkol tüketiminin azaltılması odaklı psikososyal girişim (BRENDA) ile birlikte başlanmıştır. SELINCRO gerek duyulduğunda alınmak üzere reçetelenmiş (PRN) ve bunun sonucunda, hastalar SELINCRO'yu, yaklaşık olarak toplam süredeki gün sayısının yarısında kullanmıştır.

SELINCRO'nun etkililiği başlıca iki birincil sonlanım noktası kullanılarak ölçülmüştür: Başlangıçtan itibaren 6 ay içinde, "bir ay içinde ağır içilen gün" sayısındaki değişiklik ve başlangıç değerine göre 6 ay içinde "bir günlük toplam alkol tüketim miktarı"ndaki değişiklik. Bir ay içinde ağır içilen gün, erkekler için ≥60 g ve kadınlar için ≥40 g günlük saf alkol tüketimi olarak tanımlanmıştır.

Farmakolojik olmayan etkilere bağlı olarak, ilk muayene (tarama) ve randomizasyon arasındaki sürede, bazı hastaların "bir ay içinde ağır içilen gün sayısı" ve "bir günlük toplam alkol tüketim miktarı"nda anlamlı bir azalma ortaya çıkmıştır.

Çalışma 1 (n=579) ve Çalışma 2'de (n=655), tarama ve randomizasyon süresi arasında, toplam popülasyonun sırasıyla %18 ve %33'ü alkol tüketimini önemli oranda azaltmıştır. Başlangıçta yüksek veya çok yüksek İRD değeri olan hastalarla ilgili olarak, hastaların %35'i ilk muayene (tarama) ve randomizasyon viziti arasındaki dönemde, farmakolojik olmayan etkilere bağlı olarak, iyiye gitme göstermiştir. Randomizasyonda, bu hastalar o kadar az miktarda alkol tüketmiştir ki, daha fazla iyileşme söz konusu olmamıştır (taban etkisi). Bu nedenle, randomizasyonda yüksek veya çok yüksek İRD değerleri devam eden hastalar post hoc hedef popülasyon olarak tanımlanmıştır. Bu post hoc popülasyonda tedavi etkisi, toplam popülasyonunkinden daha büyüktür.

SELINCRO'nun klinik etkililiği ve kliniğe uygunluğu, tarama ve randomizasyon aşamalarında, yüksek veya çok yüksek İRD değerleri gösteren hastalarda analiz edilmiştir. Başlangıçta, "bir ay içinde ağır içilen gün" sayısı, ayda ortalama 23 (hastaların %11'inde bir ay içinde ağır içilen gün sayısı 14'den azdır) ve toplam alkol tüketimi 106 g/gün idi. Hastaların çoğu, "Alkol Bağımlılığı Skalası"na göre, düşük (%55'i için skor: 0-13) veya orta (%36'sı için skor: 14-21) alkol bağımlılığı göstermiştir.

Randomizasyon sırasında yüksek veya çok yüksek İRD değerlerini sürdüren hastalarda yapılan post-hoc etkinlik analizi

Çalışma 1'de, çalışmadan çekilen hasta oranı, SELINCRO grubunda plasebo grubundan daha yüksektir (sırasıyla, %50 ve %32). "Bir ay içinde ağır içilen gün" sayısı, başlangıç için, SELINCRO grubunda (n=171) 23 gün/ay ve plasebo grubunda (n=167) 23 gün/ay idi. Çalışmaya devam eden ve 6. ayda etkinlik verilerini sağlayan hastalar için "bir ay içinde ağır içilen gün" sayısı, SELINCRO grubunda (n=85) 9 gün/ay iken plasebo grubunda (n=114) 14 gün/ay olmuştur. Başlangıçtaki "toplam alkol tüketim miktarı", SELINCRO grubunda (n=171) 102 g/gün iken plasebo grubunda (n=167) 99 g/gün'dü. Çalışmaya devam eden ve 6. ayda etkinlik verilerini sağlayan hastalarda "bir günlük toplam alkol tüketim miktarı", SELINCRO grubu için (n=85) 40 g/gün ve plasebo grubu için (n=114) ise 57 g/gün olarak saptanmıştır.

Çalışma 2'de, çalışmadan çekilen hasta oranı, SELINCRO grubunda plasebo grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, %30 ve %28). Başlangıçtaki "bir ay içinde ağır içilen gün" sayısı, SELINCRO grubunda (n=148) 23 gün/ay ve plasebo grubunda (n=155) 22 gün/ ay idi. Çalışmaya devam eden ve 6. ayda etkinlik verilerini sağlayan hastalar için "bir ay içinde ağır içilen gün" sayısı, SELINCRO grubunda (n=103) 10 gün/ay iken plasebo grubunda (n=111) 12 gün/ay olmuştur. Başlangıçtaki "bir günlük toplam alkol tüketim miktarı, SELINCRO grubunda (n=148) 113 g/gün iken plasebo grubunda (n=155) 108 g/gün'dü. Çalışmaya devam eden ve 6. ayda etkinlik verileri sağlayan hastalarda "toplam alkol tüketim

miktarı", SELINCRO grubunda (n=103) 44 g/gün ve plasebo grubunda (n=111) ise 52 g/gün olarak saptanmıştır.

Bu iki çalışmaya ait veri havuzunun yanıtlayan analizleri Tablo 2'de verilmektedir.

Tablo 2. Tarama ve randomizasyon sırasında yüksek veya çok yüksek İRD (İçme Risk Düzeyi) değeri gösteren hastalarda havuzlanmış yanıtlayan analiz sonuçları

Yanıt[a]	Plasebo	Nalmefen	Odds oranı (95% güven aralığı)	p-değeri
"bir günlük toplam alkol tüketim miktarı", R70[b]	%19,9	%25,4	1,44 (0,97; 2,13)	0,067
0-4 "bir ay içinde ağır içilen gün" sayısı [c]	%16,8	%22,3	1,54 (1,02; 2,35)	0,040

a Analizde, çalışmadan çekilen hastalar "yanıt vermeyen hasta" olarak değerlendirilir

b 6. ayda "toplam alkol tüketim miktarı" düzeyinde başlangıca göre ≥%70 azalma (28 günlük süre)

c 6. ayda (28 günlük süre) "bir ay içinde ağır içilen gün" sayısı: 0-4

SELINCRO için 1 ay süreli sonlanma (run-out) dönemi için veriler sınırlıdır.

1 yıllık çalışma

Bu çalışma toplam 665 hastada yürütülmüştür. Bu hastaların %52'si başlangıçta yüksek veya çok yüksek İRD değerine sahipti. Bunlardan %52'si (Toplam popülasyonun %27'sini temsil eder) randomizasyon aşamasında da yüksek veya çok yüksek İRD değerlerini korumuştur. Bu post-hoc hedef popülasyonda, çalışmadan ayrılan hasta sayısı, nalmefen kullananlarda (%45) plasebo grubuna göre (%31) daha fazla olmuştur. "Bir ay içinde ağır içilen gün" sayısı başlangıçta, SELINCRO grubunda (n=141) 19 gün/ay ve plasebo grubunda (n=42) 19 gün/ay'dır. Çalışmaya devam eden ve 1 yıl içinde etkililik verisi sağlayan hastalar için "bir ay içinde ağır içilen gün" sayısı, SELINCRO grubu için (n=78) 5 gün/ay ve plasebo grubu için (n=29) 10 gün/ay bulunmuştur. "Toplam alkol tüketim miktarı", başlangıçta, SELINCRO grubu için (n=141) 100 g/gün, plasebo grubu için (n=42) 101 g/gün' dü. Çalışmaya devam eden ve 1 yıllık etkinlik verisi sağlayan hastalar için "Toplam alkol tüketim miktarı", SELINCRO grubunda (n=78) 24 g/gün ve plasebo grubunda (n=29) 47 g/gün bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Alkol bağımlılığı tedavisinde pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında SELINCRO çalışma sonuçlarının sunulması yükümlüğü kaldırılmıştır (Bakınız: Bölüm 4.2 Pediyatrik popülasyon).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:
Nalmefen, 18,06 mg tek doz oral uygulama sonrası hızlı bir şekilde absorbe olur, yaklaşık 1,5 saat sonunda maksimum doruk konsantrasyonu (C_{maks}) 16,5 ng/ml ve eğri altında kalan alanı (EAA) ise 131 ng*s/ml'dir.

Nalmefenin mutlak oral biyoyararlanımı %41'dir. Yüksek yağ içeren besinlerle uygulanması toplam maruziyeti (EAA) %30 ve doruk konsantrasyonu (C_{maks}) %50 arttırır. Doruk konsantrasyona ulaşma süresi (t_{maks}) ise 30 dk gecikir (t_{maks} 1,5 saat). Bu değişikliğin klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünülür.

Dağılım:
Plazmada nalmefenin ortalama proteine bağlanma fraksiyonu yaklaşık %30'dur. Tahmin edilen dağılım hacmi (V_d/F) yaklaşık 3200 l'dir.
Nalmefenin 18,06 mg dozda tek doz ve tekrarlanan günlük dozlarla verilmesinden sonra yapılan bir PET çalışmasından elde edilen bağlanma oranı (occupancy) verileri, dozlamadan sonraki 3 saat içinde %94-%100 reseptöre bağlanma oranı göstermiştir. Bu durum, nalmefenin kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçtiğini düşündürür.

Biyotransformasyon:
Oral uygulamayı takiben nalmefen, yoğun ve hızlı bir şekilde metabolize olarak, dönüştürülmesinden birincil olarak sorumlu enzim UGT2B7 ve minor katkıları olan enzimler UGT1A3 ve UGT1A8 ile, major metaboliti olan nalmefen 3-O-glukuronide dönüşür. Nalmefenin küçük bir kısmı sülfatasyon ile nalmefen 3-O-sülfata ve CYP3A4/5 ile nornalmefene dönüşür. Nornalmefen daha sonra nornalmefen 3-O-glukuronid ve nornalmefen 3-O-sülfata dönüşür. Nalmefen 3–O-sülfat hariç, diğer metabolitlerin insanlardaki opioid reseptörler üzerine önemli farmakolojik etkilerinin olmadığı düşünülür. Nalmefen 3-O-sülfat ise nalmefen benzeri potense sahiptir. Bununla birlikte, nalmefen 3-O-sülfat, nalmefenin %10'undan daha az konsantrasyonlarda bulunur ve bu nedenle nalmefenin farmakolojik etkisine major bir katkısının olmadığı şeklinde değerlendirilir.

Eliminasyon:
Glukuronid konjugasyonu ile metabolizasyonu nalmefen klerensinin başlıca mekanizmasıdır ve nalmefen ve metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu renal atılımdır. Toplam dozun %54'ü idrarla, nalmefen 3-O-glukuronid halinde atılırken, nalmefen ve diğer metabolitlerinin idrardaki miktarları ayrı ayrı %3'ten daha azdır.
Nalmefenin oral klerensi (CL/F) 169 l/saat ve terminal yarı ömrü 12,5 saat olarak tahmin edilir.
Dağılma, metabolizma ve atılım verilerinden, nalmefenin yüksek hepatik ekstraksiyon oranına sahip olduğu görülmektedir.

Doğrusalık/Doğrusal olmayan durum:
Nalmefen 18,06 mg ila 72,24 mg doz aralığında, C_{maks} düzeyinde 4,4 kat artış ve $EAA_{0\text{-}tau}$ (kararlı durumda veya kararlı durum yakınında) düzeyinde 4,3 kat artışla, dozdan bağımsız bir lineer farmakokinetik profili sergiler.
Nalmefen kadın-erkek, genç-yaşlı veya etnik gruplar arasında herhangi anlamlı farmakokinetik farklılık göstermez. Bununla birlikte, vücut ağırlığı, nalmefenin klerensini küçük miktarda etkilemektedir (klerens vücut ağırlığında artış ile artmaktadır), ancak bu durumun klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Tahmini glomerüler filtrasyon hızı kullanılarak sınıflandırılmış hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara tek oral doz nalmefen 18,06 mg uygulaması sağlıklı gönüllülere kıyasla daha yüksek bir nalmefen maruziyetiyle sonuçlanmıştır. Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda EAA değeri sırasıyla 1,1 kat, 1,4 kat ve 2,4 kat daha yüksek olmuştur. Buna ilaveten, nalmefenin C_{maks} ve eliminasyon yarılanma ömrü şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda 1,6 kata kadar daha yüksek olmuştur. Herhangi bir grupta, t_{maks} değerinde klinik olarak ilgili bir değişiklik görülmemiştir. İnaktif majör metabolit nalmefen 3-O-glukuronid için, EAA ve C_{maks} değerleri şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 5,1 kat ve 1,8 kat daha yüksek olmuştur (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalara 18,06 mg tek doz nalmefen uygulanması ile maruziyet, sağlıklı gönüllülere göre artmıştır. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda maruziyet 1,5 kat artmış ve oral klerens yaklaşık olarak %35 azalmıştır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, EAA 2,9 kat ve C_{maks} 1,7 kat artarken oral klerens yaklaşık %60 azalmıştır. Hiçbir grupta, t_{maks} veya eliminasyon yarı ömründe klinik olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir.
Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara oral nalmefen uygulamasından sonraki farmakokinetik veri mevcut değildir (Bakınız: Bölüm 4.3 ve 4.4).

Geriyatrik popülasyon:
65 yaşında veya daha yaşlı hastalarda oral dozlama ile ilgili spesifik bir çalışma yapılmamıştır. IV uygulama ile yapılan bir çalışma, yaşlılardaki farmakokinetik özelliklerde, yaşlı olmayan yetişkinlerinki ile karşılaştırıldığında, önemli bir değişiklik göstermediğini düşündürmektedir (Bakınız: Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Nalmefenin farelere topik uygulamasını takiben yapılan "Lokal Lenf Nodu Testi"nde, ciltte hassasiyet yaratma potansiyeli olduğu gösterilmiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, fertilite, gebelik, embriyonik/fötal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili doğrudan zararlı etkiler göstermemiştir.

Tavşanlarda yürütülen bir embriyo-fötal gelişim toksisite çalışmasında, fetüslerde fötal ağırlık ve kemikleşmede gecikme şeklinde etkiler görülmekle birlikte, major anormallik

saptanmamıştır. Bu etkiler açısından hiçbir advers etki gözlenmeyen düzeydeki (HAEGD) EAA değeri, önerilen klinik dozdaki insan maruziyetinin altında idi.

Sıçanlarda yapılan pre-postnatal toksisite çalışmalarında, ölü doğmuş yavruların sayısında artış ve doğum sonrası yavruların yaşama başarısında düşüş gözlenmiştir. Bu etki, anne sıçanlara olan toksisiteye bağlı bir indirekt etki şeklinde değerlendirilmiştir.

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, nalmefen veya metabolitlerinin süt ile atıldığını göstermiştir.

Klinik dışı veriler, konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite veya karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanarak, insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği
Mikrokristalin selüloz
Laktoz, anhidr (inek sütü şekeri)
Krospovidon, tip A
Magnezyum stearat

Tablet kaplama (Opadry OY-S-28849 Beyaz)
Hipromelloz
Makrogol 400
Titanyum dioksit (E171)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanmaz.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutular içinde şeffaf, PVC/PVDC-aluminyum blisterler 7, 14, 28 ve 42 film kaplı tablet içeren ambalajlarda piyasaya sunulur. Tüm ambalaj büyüklükleri piyasada olmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lundbeck İlaç Tic. Ltd. Şti.
FSM Mah. Poligon Cad. Buyaka 2 Sitesi No:8
1.Blok Kat:7 34771 Ümraniye/İstanbul
Tel: 0216 425 46 35
Faks: 0216 538 96 00

8. RUHSAT NUMARASI

2014/846

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.11.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

14.05.2019